

51

Int. Cl.: C 07 d, 51/06
C 07 d, 41/08

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.: 12 p, 10/01
12 p, 5

10

11

Offenlegungsschrift 2164 058

21

Aktenzeichen: P 21 64 058.4

22

Anmeldetag: 23. Dezember 1971

43

Offenlegungstag: 27. Juli 1972

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 22. Januar 1971

33

Land: Schweiz

31

Aktenzeichen: 001012-71

54

Bezeichnung: Neue basisch substituierte Benzylphthalazon-Derivate, ihre Salze,
Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Produkte
enthaltende pharmazeutische Präparate

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Asta-Werke AG, Chemische Fabrik, 4812 Brackwede

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt: Vogelsang, Dietrich, Dr., 4913 Helpup;
Scheffler, Gerhard, Dr., 4814 Senne I;
Brock, Norbert, Prof. Dr., 4801 Uerentrup;
Lenke, Dieter, Prof. Dr., 4800 Bielefeld

DT 2164 058

MP0209

2164058

Asta-Werke AG, Chemische Fabrik, 4812 Brackwede,
Bielefelder Str. 79-91

Neue basisch substituierte Benzylphthalazon-Derivate, ihre Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Produkte enthaltende pharmazeutische Präparate.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue, basisch substituierte Benzylphthalazon-Derivate mit starker Antihistamin-Wirkung und deren physiologisch unbedenkliche Säureadditionssalze, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese als Wirkstoff enthaltende pharmazeutische Präparate.

Die neuen erfindungsgemäßen Benzylphthalazon-Derivate sind durch einen ringförmigen basischen Rest ausgezeichnet, der mit einem Kohlenstoffatom seines Ringes mit dem in 2-Stellung befindlichen Säureamidstickstoff des Phthalazon-Kerns unmittelbar oder über eine Alkylenkette verbunden ist.

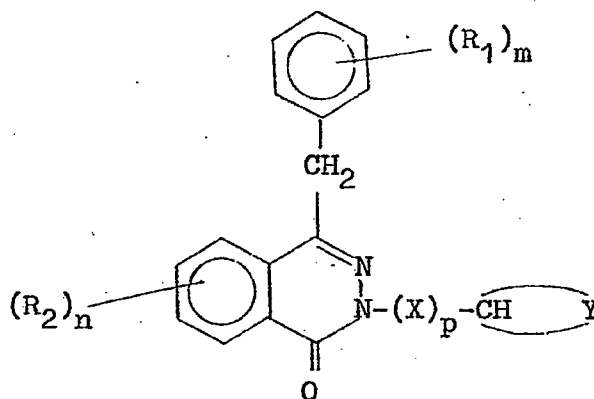
Basisch substituierte Phthalazone sind z.B. aus der deutschen Patentschrift 1 046 625 bekannt. Hierbei handelt es sich um Verbindungen, die den basischen Rest an einer

2164058

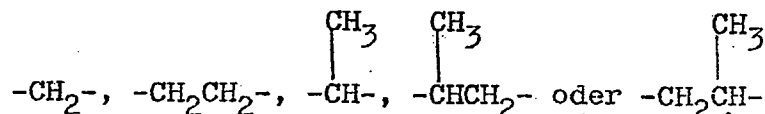
- 2 -

aliphatischen Alkylenkette tragen, wobei der basische Rest ein Amin ist, das durch Substitution mit zwei Alkylgruppen oder durch eine ringschließende Alkylenkette tertiär ist. Diese ringförmigen basischen Reste sind aber mit dem Stickstoffatom des cyclischenamins über die Alkylenkette mit dem Amid-Stickstoff des Phthalazon-Kerns verbunden.

Die erfindungsgemäßen, basisch substituierten Benzylphthalazon-Derivate entsprechen der allgemeinen Formel I



worin R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Halogen-, Niederalkyl-, Niederalkoxy-, Hydroxy-, Trifluormethyl-, Nitro- oder substituierte oder unsubstituierte Aminogruppen bedeuten, X eine Alkylengruppe der Formel



- 3 -

209831/1147

MP0211

BAD ORIGINAL

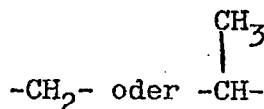
2164058

- 3 -

ist, m und n, die gleich oder verschieden sein können, ganze Zahlen von 1 bis 3 sind, p für 0 oder 1 steht und der Rest -CH- Y ein unsubstituierter oder durch Niederalkylgruppen substituierter, ein oder zwei Stickstoffatome enthaltender mono-, bi- oder tricyclischer Rest mit insgesamt 3 bis 8 Kohlenstoffatome ist, wobei die Stickstoffatome durch Wasserstoff oder eine Niederalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, die mit einem anderen Atom des cyclischen Restes unter Bildung eines Bi- oder Tricyclus verbunden sein kann.

Wegen ihrer besonders guten Eigenschaften sind diejenigen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze bevorzugt, bei denen R_1 und R_2 Wasserstoff- oder Halogenatome, Hydroxy-, Niederalkyl-, Niederalkoxy- oder Trifluormethyl-Gruppen sind, und m und n 1 oder 2 bedeuten, insbesondere diejenigen, in denen R_1 die genannten Gruppen und R_2 ein Wasserstoffatom ist.

Besonders bevorzugt sind hierbei von diesen Verbindungen diejenigen, in denen X eine der Gruppen



ist.

- 4 -

209831/1147

MP0212

- 4 -

2164058

Ganz besonders bevorzugt sind dabei diejenigen Verbindungen, in denen der Rest $-\text{CH}-\text{Y}$ insgesamt 4 bis 7 Kohlenstoffatome im Ring besitzt. Solche mono-, bi- und tricyclischen Reste sind insbesondere N-substituierte, ganz besonders die N-Methyl-substituierten Pyrrolidin-, Piperidin- oder Perhydroazepin-Reste oder der Chinuclidin-Rest sowie der Tropanyl- und Scopyl-Rest. Der Tropanyl- und Scopyl-Rest ist dabei unmittelbar mit dem Ring-C-Atom an den Amidstickstoff des Phthalazons gebunden, während der Pyrrolidin-, Piperidin-, Perhydroazepin- und Chinuclidin-Rest unmittelbar oder über eine der oben genannten bevorzugten Alkylketten X an den Amidstickstoff des Phthalazons gebunden ist.

Ganz besonders bevorzugt unter den Verbindungen der Formel I und ihren physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen sind diejenigen Verbindungen, in denen R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methoxy-, Äthoxy-, Methyl-, Hydroxy- oder Trifluormethylgruppe, R_2 ein Wasserstoffatom, m die Zahl 1 oder 2 ist, p 0 ist und der Rest $-\text{CH}-\text{Y}$ der N-Methyl-perhydroazepinyl-, Tropanyl- oder Chinuclidin-Rest, insbesondere der N-Methyl-perhydroazepinyl-(4)-, Tropanyl-(3)- oder Chinuclidyl-(3)-Rest ist. In diesen Verbindungen ist somit der anellierte Benzolring des Benzylphthalazons unsubstituiert und ist der Perhydroazepinyl-, Tropanyl- oder Chinuclidin-Rest direkt mit dem Amidstickstoff des Phthalazon-Kerns verbunden.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen, basisch substituierten Benzyl-phthalazon-Derivate der allgemeinen Formel I und ihrer physiologisch unbedenklichen

-5-

209831/1147

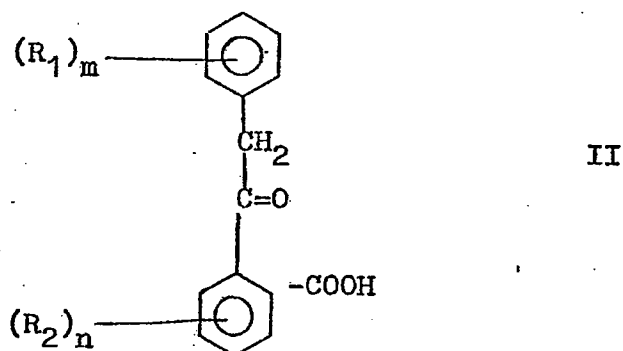
MP0213

2164058

- 5 -

Säureadditionssalze ist dadurch gekennzeichnet, daß man

A) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



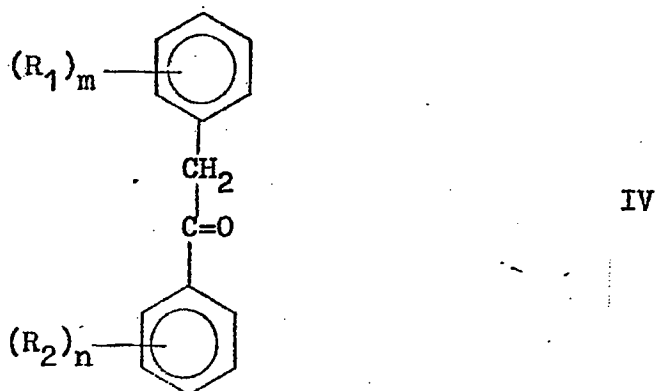
oder ein reaktionsfähiges Derivat derselben, worin R_1 , R_2 , m und n die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, mit einem Hydrazin der allgemeinen Formel III



worin R_3 Wasserstoff oder der Rest $-(X)_p-\text{CH}-Y$ ist, worin X , p und Y die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, umsetzt

oder

B) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



MP0214

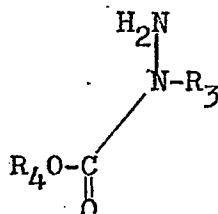
209831/1147

-6-

2164058

- 6 -

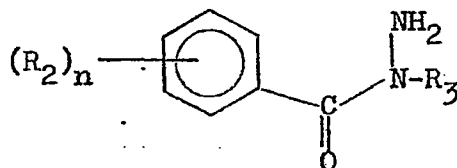
worin R_1 , R_2 , m und n die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



V

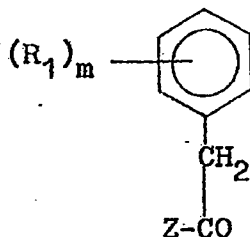
worin R_3 die gleiche Bedeutung wie in Formel III hat und R_4 einen Niederalkylrest bedeutet, umgesetzt oder

C) eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



VI

worin R_2 und n die gleiche Bedeutung wie in Formel I und R_3 die gleiche Bedeutung wie in Formel III haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



VII

worin R_1 und m die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben und Z ein Halogenatom oder eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe ist, umgesetzt

- 7 -

209831/1147

MP0215

- 7 -

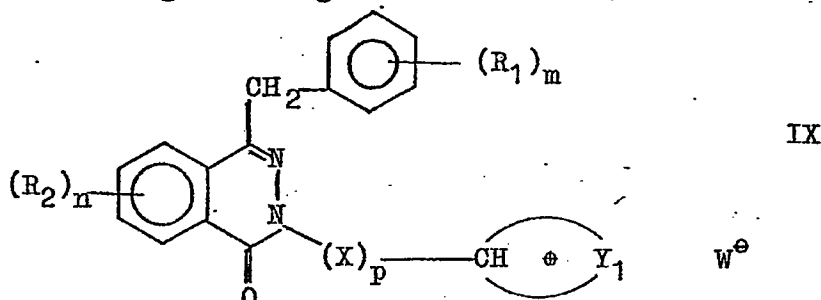
2164058

oder

D) eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin das Stickstoffatom des basischen Restes --CH--Y mit Wasserstoff substituiert ist, mit einem Alkylierungsmittel umgesetzt

oder

E) eine Verbindung der allgemeinen Formel IX



worin R_1 , R_2 , m , n , X und p die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben --CH--Y_1 der Rest --CH--Y ist, der mindestens eine ungesättigte Doppelbindung und ein Stickstoff-Kation im Ring aufweist, und W^- ein Anion darstellt, hydriert

und

erhaltene Benzyl-phthalazon-Derivate, in denen R_3 Wasserstoff ist, mit einer Verbindung der Formel VIII



worin Q ein Atom oder eine Atomgruppe ist, das bzw. die unter Mitnahme ihres Elektronenpaares bei der Substitution des Amid-Stickstoffatoms austritt, wie beispielsweise und insbesondere ein Halogenatom oder eine Sulfosäureestergruppe, und R_3 der Rest $\text{--(X)}_p\text{--CH--Y}$ ist, worin X , p und Y die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, umgesetzt und die erhaltenen Benzyl-phthalazon-Derivate gegebenenfalls mit Säuren in die physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze oder erhaltene Salze dieser Benzylphthalazon-Derivate in die freien Basen überführt.

-8-

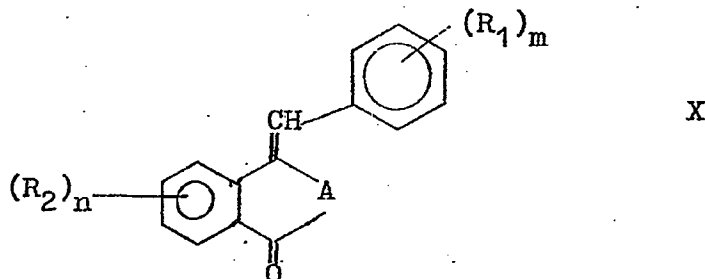
209831/1147

MP0216

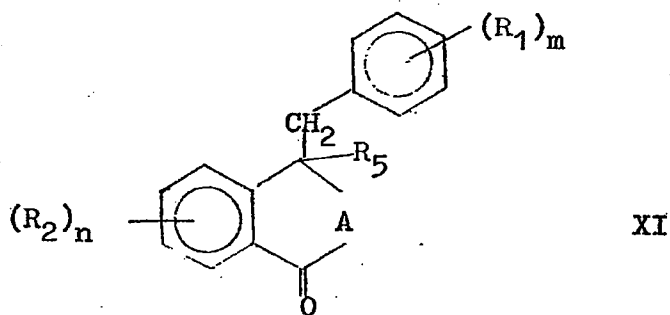
2164058

- 8 -

Als reaktionsfähige Derivate der Carbonsäure der allgemeinen Formel II kommen insbesondere die Säurehalogenide, -ester und -anhydride in Frage. Andere reaktionsfähige Derivate der Verbindungen der allgemeinen Formel II, die anstelle dieser Benzol-o-ketocarbonsäure bzw. ihrer Säurehalogenide, -ester und -anhydride eingesetzt werden können, sind die ungesättigten oder gesättigten Phthalide oder Phthalimidine der allgemeinen Formel X



und XI



wobei R_1 , R_2 , m und n die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben und A ein Sauerstoffatom oder die Iminogruppe ^{ist} ~~und~~ R_5 Halogen, NH_2 , $ArNH$, OH , eine Alkoxygruppe oder dergl. bedeuten. Andere Verbindungen dieses Typs sind diejenigen der allgemeinen Formel XII

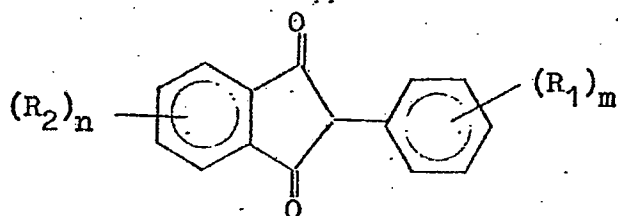
- 9 -

209831/1147

MP0217

2164058

- 9 -



XII

in denen R_1 , R_2 , m und n die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben. Diese Verbindungen bilden bei der Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel III intermediär Abkömmlinge der Benzol-o-ketocarbonsäuren der allgemeinen Formel II.

Die vorstehenden Umsetzungen A, B, und C werden in An- oder Abwesenheit der üblichen Lösungs- und Hilfsmittel bei erhöhter Temperatur bis etwa 180°C und in weitem pH-Bereich von Saurem bis zum Alkalischen durchgeführt.

Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Wasser, Alkohole, Dimethylformamid, Dioxan, Pyridin, Triäthylamin, Kohlenwasserstoffe. Als Hilfsmittel können in Frage kommen Basen, Säuren und für diese Reaktionen übliche Kondensationsmittel.

Für die Umsetzung D können die herkömmlichen Alkylierungsmittel, so z.B. Formaldehyd mit einem Reduktionsmittel wie Ameisensäure, NaBH_4 oder atomarer Wasserstoff, ferner Dimethylsulfat und K_2CO_3 , Alkylhalogenide oder auch Diazo-

2164058

- 10 -

methan zur Anwendung kommen. Die Umsetzung E erfolgt bevorzugt auf katalytischem Wege. Hierbei haben sich vor allem die Edelmetall- und Nickel-Katalysatoren bewährt.

Bei Umsetzung mit den Alkylierungsmitteln der Formel VIII kann es zu den üblichen Cyclammonium-Umlagerungen unter Änderung der Ringgröße kommen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre Salze sind zum überwiegenden Teil an dem Ring-C-Atom des cyclischen basischen Restes, das mit dem Säureamid-Stickstoffatom des Phthalazons direkt oder über eine Alkylenkette verbunden ist, optisch aktiv und können mittels bekannter Methoden aus den Racematen in die optischen Antipoden gespalten werden.

Die erfindungsgemäßen Produkte sind histaminolytisch wirksam. Sie zeichnen sich durch eine außerordentlich hohe Aktivität bei parenteraler und vor allem bei oraler Applikation sowie durch eine lange Wirkungsdauer aus (z.B. im Histamin-Aerosol-Versuch am Meerschweinchen oder im Histamin- bzw. Histamin-Liberator-Quaddeltest am Menschen).

Am Meerschweinchen wurde die histaminolytische Wirkung im Histamin-Aerosol-Versuch getestet (Stamm: Pirbright; Gewicht: 300 - 700 g). Die Tiere atmeten ein Aerosol einer

- 11 -

209831/1147

MP0219

2164058

- 11 -

wässrigen Lösung von Histamindihydrochlorid (Konzentration 4 mg/ml). Die Inhalation führte bei unbehandelten Tieren innerhalb von 2 Min. zu schwerster Dyspnoe (Erstickungskrämpfe, Seitenlage).

Zur Feststellung der histaminolytischen Wirkung wurden die Substanzen Gruppen von 8 - 10 Tieren subcutan oder oral appliziert. Anschließend wurden die Tiere zu verschiedenen Zeiten der Einwirkung des Histamin-Aerosols ausgesetzt. Sie galten als geschützt, wenn sie ohne schwere Dyspnoe (Seitenlage) 10 Min. lang die Inhalation des Aerosols tolerierten.

Zur Auswertung wurden mit Hilfe der Probit-Analyse aus der Beziehung zwischen den Dosen-Logarithmen und den Schutzhäufigkeiten die mittleren wirksamen Dosen (DE 50 [mg/kg]) bestimmt. Als Vergleichssubstanz, welche den erfindungsgemäßen Produkten in der chemischen Konstitution ähnelte, diente die in der deutschen Patentschrift Nr. 1 046 625 beschriebene handelsübliche Verbindung 4-Benzyl-2-(2-dimethylaminoäthyl)-1-(2H)-phthalazinon (Ahanon[®]) (Verbindung A, Tab. 1 und 2).

Ferner wurde das als hochaktives Histaminolyticum bekannte Chlorphenoxamin = β -Dimethylaminoäthyl-(4-chlor- α -methylbenzhydryl)-äther (ARNOLD, H., N. BROCK, E. KUHAS, D. LORENZ, *Arzneim.-Forsch.* 4, 189 (1954), BROCK, N., D. LORENZ., H. VEIGEL, *Arzneim.-Forsch.* 4, 262 (1954)) (Verbindung B, Tab. 1 und 2) vergleichend getestet.

- 12 -

209831/1147

MP0220

- 12 -

2164058

Der Unterschied der erfindungsgemäßen Produkte im Vergleich zu den Vergleichsprodukten A und B ist besonders eindrucksvoll, wenn man 8 Stunden nach der oralen Gabe der Präparate Tiere dem Histamin-Aerosol aussetzt.

Nach Applikation von 0,0215 mg/kg der Verbindung 4-(p-Fluorbenzyl)-2-[N-methyl-perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinon bzw. 0,215 mg/kg der Verbindungen 4-(p-Chlorbenzyl)-2-[N-methyl-perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinon und 4-(p-Chlorbenzyl)-2-[chinuclidyl-(3)]-1-(2H)-phthalazinon trat bei keinem der 8 - 10 Tiere einer Gruppe unter der Einwirkung des Histaminaerosols Dyspnoe mit Seitenlage auf. Dagegen nahmen nach Applikation der 10 - 100-fachen Dosis der beiden Vergleichspräparate (2,15 mg/kg) bei Vergleichssubstanz A 9 von 10 Tieren, bei Vergleichssubstanz B 10 von 10 Tieren unter schwerster Dyspnoe Seitenlage ein.

- 13 -

209831/1147

MP0221

2164058

- 13 -

Tabelle 1: Histaminolytische Wirkung im Histamin-Aerosol-
Versuch am Meerschweinchen, Applikation subcutan
1 Stunde (1 h) vor dem Aerosol

Beispiel Nr.	DE 50 [mg/kg]	Relative Wirksamkeit Beispiel A = 1,00
3	0,0062	17,7
6	0,011	10,0
7	0,0071	15,5
9	0,045	2,44
10	0,031	3,55
11	0,035	3,14
12	0,022	5,00
19	0,016	6,88
24	0,027	4,07
28	0,059	1,86
30	0,026	4,23
33	0,016	6,88
34	0,019	5,79
A	0,11	1,00
B	0,11	1,00

- 14 -

209831/1147

BAD ORIGINAL

MP0222

2164058

- 14 -

Tabelle 2: Histaminolytische Wirkung im Histamin-Aerosol-
Versuch am Meerschweinchen, Applikation per os
2 Stunden (2 h) und 8 Stunden (8 h) vor dem
Aerosol

Beispiel Nr.	DE 50 [mg/kg]		Relative Wirksamkeit Beispiel A = 1,00	
	2 h-Wert	8 h-Wert	2 h-Wert	8 h-Wert
9	0,16	0,49	19,4	13,1
10	0,037	0,029	83,8	221
19	0,010	0,011	310	582
24	0,087	0,052	35,6	123
28	0,20	0,28	15,5	22,9
30	0,038	0,35	81,6	18,3
A	3,1	6,4	1,00	1,00
B	0,52	6,2	5,96	1,03

- 15 -

2164058

- 15 -

Die beobachtete histaminolytische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Produkte übertrifft die der Vergleichssubstanzen A und B. Bei subcutaner Applikation ergaben sich relative Wirksamkeiten bis zum 17,7fachen (Beispiel Nr. 3) der Vergleichssubstanzen. Besonders auffallend ist die Effizienz bei oraler Applikation (Tab. 2). Hierbei wird die Wirksamkeit der Vergleichssubstanz A im 2 h-Versuch um das 16 - 310fache, im 8 h-Versuch um das 13 - 582fache übertroffen.

Der 8 h-Versuch demonstriert in eindrucksvoller Weise die hohe orale Wirksamkeit und die lange Wirkungsdauer der Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Produkte werden als Wirkstoffe in pharmazeutischen Präparaten eingesetzt und lassen sich in den üblichen Zubereitungsformen anwenden, wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Tropfen, Pasten, Salben sowie als Injektionslösung. Sie finden vornehmlich ihren Einsatz zur Behandlung der verschiedenen Formen von Allergien. So werden sie mit Erfolg zur Behandlung von Asthma bronchiale, bei Veränderungen der Haut und Schleimhaut wie Urtikaria, Quincke'schem Oedem, Pruritus, Ekzemen, Heufieber und Rhinitis vasomotorica eingesetzt. Im allgemeinen reicht hierbei eine Dosierung von 0,4 bis 4 mg pro Tag und Mensch aus. Bei einmaliger Gabe lassen sich die Symptome der aufgeführten Allergosen bis zu

- 16 -

209831/1147

BAD ORIGINAL

MP0224

- 16 -

2164058

24 Stunden wirksam reduzieren. Ihre im Vergleich zu anderen Antihistaminika schnell eintretende und langanhaltende Wirkung beim Menschen läßt sich besonders gut bei der Verkleinerung einer künstlich mit Histaminliberator gesetzten Quaddel nach KERP, L., KASEMIR, H., TIE, P.N., Med. Welt 17 NF, 2794 (1966) charakterisieren. Außer als Monopräparate sind sie in den bei Antihistaminika üblichen Kombinationen mit Vorteil einzusetzen, insbesondere in Mischpräparaten, in denen ein Antihistaminikum zugesetzt ist. Hier macht sich vor allen Dingen ihre kleine Wirkdosis besonders vorteilhaft bemerkbar.

Die vorliegende Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert. Die Konstitution der erhaltenen Produkte ist durch Elementaranalysen, IR- und NMR-Spektren gesichert.

Beispiel 1

4-Benzyl-2- π -methylpyrrolidinyl-(3)-methyl-1-(2H)- phthalazinon

10,3 Phenylacetophenon-o-carbonsäure und 6,1 g Hydrazinsulfat werden in einer Lösung von 3,6 g NaOH in 100 ml Wasser gelöst und 2 Std. zum Sieden erhitzt. Die ausgefallene Festsubstanz wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die erhaltenen 9,2 g 4-Benzyl-1-(2H)-phthalazinon werden in eine Lösung von 1,4 g Kalium in 250 ml absolutem Alkohol gegeben und 30 Min. gekocht. Nach dem Abdestillieren des Alkohols bleiben 10,6 g Kalium-Salz zurück.

-17-

209831/1147

MP0225

BAD ORIGINAL

2164058

- 17 -

12,4 g Tosylester des 3-Hydroxymethyl-N-methylpyrrolidins und 10,6 g des Kaliumsalzes des 4-Benzyl-1-(2H)-phthalazinons werden in 100 ml Dimethylformamid eine Stunde auf 100°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit Wasser angerieben. Die unlösliche Substanz wird in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit verdünnter HCl extrahiert. Der saure Extrakt wird mit Kalilauge alkalisiert, das ausgefallene Öl wieder in Äther aufgenommen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers werden 11 g Base erhalten. Das Fumarat kristallisiert als Monohydrat; Fp.: 129 - 132° C.

Beispiel 2

4-Benzyl-2-{2-[N-methylpiperidyl-(2)]äthyl}-1-(2H)-
phthalazinon

13,3 g Phenylacetophenon-o-carbonsäure und 7,9 g Hydrazinsulfat werden mit 4,7 g NaOH in 150 ml Wasser erhitzt. Die wie im Beispiel 1 beschrieben erhaltenen 11,9 g 4-Benzyl-1-(2H)-phthalazinon werden in eine Lösung von 1,9 g Kalium in 300 ml abs. Alkohol wie in Beispiel 1 beschrieben umgesetzt und ergeben 13,7 g des K-Salzes.

In eine Lösung der 13,7 g des Kaliumsalzes des 4-Benzyl-1-(2H)-phthalazinons in 150 ml Dimethylformamid wird bei 100°C eine Lösung von 8,9 g 2-(2-Chloräthyl)-N-methylpiperidin in 25 ml Dimethylformamid getropft und noch 2 Stunden nachge-

- 18 -

209831/1147
BAD ORIGINAL

MP0226

2164058

- 18 -

rührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mit Wasser behandelt. Das ungelöste Produkt wird in Äther aufgenommen, mit verdünnter HCl extrahiert, der saure Extrakt unter Kühlung mit Kalilauge alkalisiert und das sich ausscheidende Öl wieder in Äther gelöst. Aus der über Na_2SO_4 getrockneten Lösung werden durch tropfenweise Zugabe von ätherischer HCl 14 g Hydrochlorid ausgefällt. Nach dem Umkristallisieren schmilzt es bei $201 - 203^\circ \text{C}$.

Gemäß Beispiel 1 und 2 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

3. 4-(p-Chlorbenzyl)-2-[N-methylpyrrolidiny]-1-(2H)-phthalazinon-hydrochlorid
Fp.: $206 - 207^\circ \text{C}$
4. 4-(p-Chlorbenzyl)-2-[N-methylpiperidyl]-1-(2H)-phthalazinon-sulfat-hydrat
Fp.: ab 90°C (Z.)
5. 4-Benzyl-2-[N-methylpiperidyl]-1-(2H)-phthalazinon-hydrochlorid-hydrat
Fp.: ab 77°C (Z.)
6. 4-(p-Methylbenzyl)-2-[N-methylpyrrolidiny]-1-(2H)-phthalazinon-hydrochlorid-hydrat
Fp.: $126 - 128^\circ \text{C}$

- 19 -

209831/1147

BAD ORIGINAL

MP0227

2164058

- 19 -

7. 4-(p-Methoxybenzyl)-2-[N-methylpyrrolidinyl-(2)-methyl]-1-(2H)-phthalazinon

Fp.: 111 - 114° C

8. 4-(p-Chlorbenzyl)-2-{1-[N-methylpiperidyl-(2)]-äthyl}-1-(2H)-phthalazinon-citrat

Fp.: 103 - 105° C

Beispiel 9

4-Benzyl-2-[N-methyl-perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H)phthalazinon

Zu einer kräftig gerührten Suspension von 13,7 g des wie im Beispiel 2 beschrieben erhaltenen Kaliumsalzes des 4-Benzyl-1-(2H)phthalazinons in 250 ml trockenem Toluol wird bei 40° C eine Lösung von 8 g 4-Chlor-N-methyl-perhydroazepin in 20 ml Toluol getropft und nach dem langsamen Aufheizen bis zur Siedetemperatur noch 5 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit Wasser ausgewaschen. Die ungelöste, schmierige Substanz nimmt man in Aether auf und extrahiert mit verdünnter HCl. Nach dem Alkalisieren des sauren Extraktes mit Kalilauge wird das ausfallende Öl wieder in Aether gelöst und über Na₂SO₄ getrocknet. Es bleiben nach dem Einengen der Lösung 32 g Rohprodukt zurück. Durch Überführen in das Fumarat und nach dem Umkristallisieren wird das 4-Benzyl-2-[N-methyl-perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinon als Fumarat-hydrat isoliert. Fp.: 156 - 160° C.

Aus der Mutterlauge läßt sich noch 4-Benzyl-2-{2-[N-methyl-

- 20 -

209831/1147

BAD ORIGINAL

MP0228

2164058

- 20 -

pyrrolidiny1-(2)]-äthyl}-1-(2H)-phthalazinon gewinnen.

Beispiel 10

4-(p-Chlorbenzyl)-2-[N-methyl-perhydroazepiny1-(4)]-1-(2H)-
phthalazinon

30,6 g p-Chlorbenzylacetophenon-o-carbonsäure und 16 g Hydrazinsulfat werden mit 9,4 g NaOH in 250 ml Wasser erhitzt. Nach Waschen und Trocknen werden 27 g 4-(p-Chlorbenzyl)-1-(2H)-phthalazinon erhalten.

20 g 2-(2-Chloräthyl)-N-methylpyrrolidin-hydrochlorid werden in eine Lösung von 4,4 g NaOH in 20 ml Wasser gegeben und auf 70° C erwärmt. Diese Lösung tropft man in ein auf 70° C erwärmtes Gemisch aus den 27 g des 4-(p-Chlorbenzyl)-1-(2H)-phthalazinons und 40 ml 50 %iger Natronlauge und rührt eine Stunde bei gleicher Temperatur nach. Nach dem Abkühlen und Verdünnen mit Wasser wird die ungelöste Substanz in Methylenchlorid aufgenommen und mit verdünnter HCl extrahiert. Der saure Extrakt wird mit Kalilauge alkalisiert, das ausfallende Öl wieder in Methylenchlorid gelöst, getrocknet und eingeengt. Das zu über 90 % d.Th. erhaltene Rohprodukt wird in ein Salz überführt und durch Umkristallisieren gereinigt. Das Hydrochlorid des 4-(p-Chlorbenzyl)-2-[N-methyl-perhydroazepiny1-(4)]-1-(2H)-phthalazinons schmilzt bei 225 - 229° C.

- 21 -

209831/1147

MP0229

BAD ORIGINAL

2164058

- 21 -

Aus dem Filtrat vom Umkristallisieren läßt sich 4-(p-Chlorbenzyl)-2-{2-[N-methylpyrrolidinyll-äthyl}-1-(2H)-phthalazinon isolieren.

Gemäß Beispiel 9 und 10 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

11. 4-(p-Methylbenzyl)-2-[N-methyl-perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinon-sulfat
Fp.: 199 - 203° C
12. 4-(p-Methoxybenzyl)-2-[N-methyl-perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinon-sulfat
Fp.: 203 - 205° C
13. 4-(3,4-Dimethoxybenzyl)-2-[N-methyl-perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinon-sulfat
Fp.: 118 - 120° C (Z.)
14. 4-(2-Chlorbenzyl)-2-[N-methyl-perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinon-hydrochlorid
Fp.: 198 - 200° C
15. 4-(3-Chlorbenzyl)-2-[N-methyl-perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinon
Fp.: 77 - 78° C
16. 4-(p-Chlorbenzyl)-6,7-dimethoxy-2-[N-methyl-perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinon-sulfat
Fp.: 286 - 290° C

- 22 -

209831/1147

MP0230

2164058

- 22 -

17. 4-(2,4-Dichlorbenzyl)-2-[N-methyl-perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinon-fumarat
Fp.: 207 - 211° C
18. 4-(p-Dimethylaminobenzyl)-2-[N-methyl-perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinon-fumarat
Fp.: 177 - 182° C (Z.)
19. 4-(p-Fluorbenzyl)-2-(N-methyl-perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinon-sulfat
Fp. 211- 220° C
20. 4-(p-Brombenzyl)-2-[N-methyl-perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinon-sulfat
Fp.: 215 - 220° C
21. 4-(p-Acetaminobenzyl)-2-[N-methyl-perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinon-hydrochlorid-hydrat
Fp.: 275 - 278° C
22. 4-(p-Aminobenzyl)-2-[N-methyl-perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinon-dihydrochlorid-hydrat
Fp.: 270 - 277° C
23. 4-(p-Hydroxybenzyl)-2[N-methyl-perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinon-hydrochlorid-hydrat
Fp.: 260 - 266° C

Beispiel 244-(p-Chlorbenzyl)-2-[chinuclidyl-(3)]-1-(2H)-phthalazinon

5,5 g p-Chlorphenylacetophenon-O-carbonsäure werden in
30 ml 2n-Natronlauge und 30 ml Wasser gelöst, mit 4,3 g

- 23 -

209831/1147
BAD ORIGINAL

MP0231

2164058

- 23 -

3-Chinuclidyl-hydrazin-dihydrochlorid versetzt und 3 Stunden unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten setzt sich ein zähes, rotes Öl ab, das beim Anreiben kristallisiert. Die Festsubstanz wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und umkristallisiert. Die erhaltenen 4,4 g schmelzen bei 181 - 182° C.

Beispiel 25

4-(p-Chlorbenzyl-2-[N-methylpiperidyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinon

11 g p-Chlorphenylacetophenon-O-carbonsäure werden in 120 ml Alkohol gelöst, mit einer Lösung von 8 g N-Methylpiperidyl-(4)-hydrazin-dihydrochlorid versetzt und 8 Stunden unter Stickstoff am Rückfluß gekocht. Der Alkohol wird abdestilliert und der Rückstand mit verdünnter Natronlauge angerieben. Die unlösliche, schmierige Substanz wird in Chloroform aufgenommen, gewaschen und getrocknet. Nach dem Einengen bleiben 8,4 g Base zurück. Das Fumarat hat einen Schmelzpunkt von 191 - 193° C.

Gemäß Beispiel 24 und 25 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

26. 4-Benzyl-2-[N-methylpiperidyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinon-hydrat

Fp.: 106 - 110° C

- 24 -

209831/1147

MP0232

10-10-06

2164058

- 24 -

27. 4-(p-Chlorbenzyl)-2-[1,3-dimethyl-piperidyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinon-fumarat
Fp.: 219 - 221° C
28. 4-(p-Chlorbenzyl)-2-[tropanyl-(3)]-1-(2H)-phthalazinon-hydrochlorid-hydrat
Fp.: 270 - 274° C
29. 4-Benzyl-2-[2-[N-methylpyrrolidinyl-(2)]-äthyl]-1-(2H)-phthalazinon-fumarat-hydrat
Fp.: 95 - 99° C
30. 4-Benzyl-2-[chinuclidyl-(3)]-1-(2H)-phthalazinon-fumarat-hydrat
Fp.: 233 - 235° C
31. 4-(p-Chlorbenzyl)-2-[2-[N-methylpyrrolidinyl-(2)]-äthyl]-1-(2H)-phthalazinon-hydrochlorid
Fp.: 220 - 224° C
32. 4-(p-Chlorbenzyl)-2-[N-methylpyrrolidinyl-(3)]-1-(2H)-phthalazinon
Fp.: 117 - 120° C
33. 4-(p-Methoxybenzyl)-2-[chinuclidyl-(3)]-1-(2H)-phthalazinon-hydrochlorid
Fp.: 236 - 237° C
34. 4-(p-Fluorbenzyl)-2-[N-methylpyrrolidinyl-(3)]-1-(2H)-phthalazinon
Fp. 90 - 93° C
35. 4-(p-Methylbenzyl)-2-[N-methylpyrrolidinyl-(3)]-1-(2H)-phthalazinon
Fp.: 96 - 98° C

- 25 -

209831/1147

MP0233

- 25 -

2164058

36. 4-(p-Chlorbenzyl)-2-[nortropanyl(3)]-1-(2H)-phthalazinon-
hydrochlorid

Fp.: 320° C

37. 4-(p-Chlorbenzyl)-2-[perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H)-
phthalazinon-fumarat

Fp.: Zersetzung

Beispiel 38

4-(p-Chlorbenzyl)-2-[N-methyl-perhydroazepinyl-(4)]-
1-(2H)-phthalazinon

1,0 g 4-(p-Chlorbenzyl)-2-[perhydroazepinyl-(4)]-1-(2H)-phthalazinon werden mit 10 g 40 %iger Formalinlösung und 11,6 g Ameisensäure 5 Stunden zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird eingeeengt, der Rückstand mit verdünnter Natronlauge angerieben und die ungelöste Substanz in Chloroform aufgenommen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Chloroforms wird der Rückstand in Aether gelöst und mit ätherischer HCl werden 0,8 g Hydrochlorid gefällt. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol schmilzt es bei 225 - 229° C. Diese Verbindung entspricht der aus Beispiel 10.

Gemäß Beispiel 38 wurde die folgende Verbindung hergestellt:

39. 2-[N-Methyl-perhydroazepinyl-(4)]-4-(p-trifluormethyl-
benzyl)-1-(2H)-phthalazinon.

- 26 -

209831/1147

MP0234

- 26 -

2164058

Beispiel 404-(p-Chlorbenzyl)-2-[N-methylpiperidyl-(3)]-1-(2H)-
phthalazinon

4,9 g 3-[4-(p-Chlorbenzyl)-1-oxo-phthalazinyl-(2)]-1-methyl-pyridiniumjodid werden in 300 ml Alkohol mit PtO_2 als Katalysator 7 Stunden bei 80°C und einem H_2 -Druck von 100 Atmosphären hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und dem Abdestillieren des Alkohols wird der Rückstand mit verdünnter Natronlauge behandelt, die unlösliche Substanz in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Pottasche getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der feste Rückstand aus 60 - 70%igem Alkohol umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 2,5 g.
Fp.: $154 - 156^\circ \text{C}$.

Gemäß Beispiel 40 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

41. 4-(p-Methylbenzyl)-2-[N-methylpiperidyl-(3)]-1-(2H)-
phthalazinon

Fp.: $137 - 139^\circ \text{C}$

42. 4-(p-Methoxybenzyl)-2-[N-methylpiperidyl-(3)]-1-(2H)-
phthalazinon

Fp.: $87 - 93^\circ \text{C}$

- 27 -

2164058

- 27 -

Beispiel 43

Bei der Herstellung der Tabletten der erfindungsgemäßen Wirkstoffe findet folgende Rezeptur Anwendung:

Erfindungsgemäßer Wirkstoff	1,0 mg
Maisstärke	51,0 mg
Ca.phosphat sec.wasserfr.	20,0 mg
Milchzucker	20,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,0 mg
Talkum	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	100,0 mg

Hierzu wird der Wirkstoff zusammen mit dem Polyvinylpyrrolidon in der 5-fachen Menge Chloroform gelöst und mit einer homogenen Mischung aus 60 % der Maisstärke, Calciumphosphat und Milchzucker zu einem Granulat verarbeitet. Das getrocknete und auf eine maximale Korngröße von 0,75 mm gebrachte Granulat wird mit der restlichen Maisstärke, dem Talkum und Magnesiumstearat eine halbe Stunde gemischt und Tabletten von 100 mg und 6 mm Durchmesser gepreßt.

Beispiel 44

Nach Beispiel 43 werden Dragee-Kerne mit einem Gewicht von 100 mg, 6 mm Durchmesser und einem Wölbungsradius von 5 mm gepreßt. Diese Kerne werden bis zu einem Gewicht von 170 mg mit der üblichen Dragee-Decke versehen.

- 28 -

209831/1147

MP0236

- 28 -

2164058

Anstelle einer Dragee-Decke können die Kerne auch in einer Sprühhapparat mit einer Lacklösung besprüht werden. Der resultierende Überzug setzt sich wie folgt zusammen:

Hydroxypropylmethylcellulose	1,6 mg
Aethylcellulose	0,5 mg
Polyglykol 4000	0,4 mg
1.2 Propylenglykol	0,25mg
Titandioxid	0,25mg

Anstelle von 1 mg Wirkstoff können in der vorliegenden Rezeptur auch geringere Mengen z.B, 0,6 und 0,3 mg eingesetzt werden. Hierbei wird der Gewichtsunterschied durch Maisstärke ausgeglichen.

Beispiel 45

1 g Wirkstoffbase (als Hydrochlorid) wird auf eine Korngröße von $<75\mu$ gebracht und unter Homogenisierung mit einem Intensivrührer langsam in 999 g geschmolzenes, 40° warmes Hartfett eingetragen. Aus der erhaltenen homogenen Mischung werden in Suppositoriengießformen oder PVC-Hartfolienriegel Zäpfchen von je 1,0 g hergestellt. Analog lassen sich Zäpfchen mit einem Gehalt von 0,5 mg, 2 und 6 mg Wirkstoff darstellen.

- 29 -

209831/1147

MP0237

2164058

- 29 -

Beispiel 46

300 mg Wirkstoffbase (als Hydrochlorid) werden zusammen mit 855 mg Natriumchlorid in 90 ml Ampullenwasser gelöst und auf 100 ml aufgefüllt. Die erhaltene Lösung wird schwebstofffrei filtriert und in Ampullen zu je 1,1 ml abgefüllt. Die verschlossenen Ampullen werden in einer Dampfsterilisation im Autoklaven mit gespanntem Wasserdampf von mindestens 120° C eine halbe Stunde sterilisiert.

/Patentansprüche:

- 30 -

209831/1147

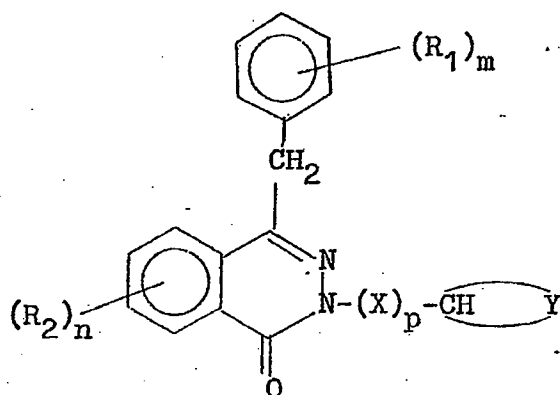
MP0238

- 30 -

2164058

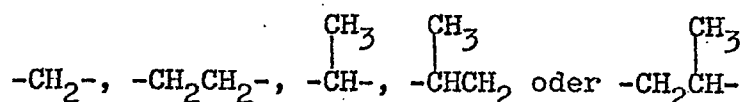
Patentansprüche:

1. Basisch substituierte Benzylphthalazon-Derivate der allgemeinen Formel I



I

worin R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Halogen-, Niederalkyl-, Niederalkoxy-, Hydroxy-, Trifluormethyl-, Nitro- oder substituierte oder unsubstituierte Aminogruppen bedeuten, X eine Alkylengruppe der Formel



ist und m und n, die gleich oder verschieden sein können, ganze Zahlen von 1 bis 3 sind und p für 0 oder 1 steht und der Rest $-\text{CH}-\text{Y}$ ein unsubstituierter oder durch Niederalkylgruppen substituierter, ein oder zwei Stickstoffatome enthaltender, mono-, bi- oder tricyclischer Rest mit insgesamt 3 bis 8 Kohlenstoffatomen ist, wobei die Stickstoffatome durch Wasserstoff oder eine Niederalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substitu-

- 31 -

209831/1147

MP0239

- 31 -

2164058

iert sind, die mit einem anderen Atom des cyclischen Restes unter Bildung eines Bi- oder Tricyclus verbunden sein kann, sowie der physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze dieser Benzylphthalazon-Derivate.

2. Basisch substituierte Benzylphthalazon-Derivate und deren physiologisch unbedenkliche Säureadditionssalze gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 und R_2 Wasserstoff- oder Halogenatome, Hydroxy-, Niederalkyl-, Niederalkoxy- oder Trifluormethyl-Gruppen sind und m und n 1 oder 2 bedeuten.
3. Basisch substituierte Benzylphthalazon-Derivate und deren physiologisch unbedenkliche Säureadditionssalze gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß R_2 ein Wasserstoffatom ist.
4. Basisch substituierte Benzylphthalazon-Derivate und deren physiologisch unbedenkliche Säureadditionssalze gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß X eine der Gruppen

$$-\text{CH}_2- \text{ oder } -\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}}-$$
ist.

- 32 -

209831/1147

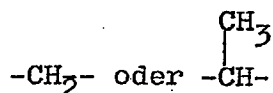
MP0240

- 32 -

2164058

5. Basisch substituierte Benzylphthalazon-Derivate und deren physiologisch unbedenkliche Säureadditionssalze gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest -CH- Y insgesamt 4 bis 7 Kohlenstoffatome im Ring besitzt.

6. Basisch substituierte Benzylphthalazon-Derivate und deren physiologisch unbedenkliche Säureadditionssalze gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest -CH- Y ein N-substituierter Pyrrolidin-, Piperidin- oder Perhydroazepin-Rest oder der Chinuclidin-Rest oder der Tropanyl- oder Scopyl-Rest ist, wobei der Tropanyl- oder Scopyl-Rest unmittelbar mit dem Ring-C-Atom an den Amidstickstoff des Phthalazons gebunden ist, während der Pyrrolidin-, Piperidin-, Perhydroazepin- oder Chinuclidin-Rest unmittelbar oder über eine der Gruppen



an das Stickstoffatom des Phthalazons gebunden ist.

7. Basisch substituierte Benzylphthalazon-Derivate und deren physiologisch unbedenkliche Säureadditionssalze gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methoxy-, Äthoxy-, Methyl-, Hydroxy- oder Trifluormethyl-Gruppe, R_2 ein Wasserstoffatom, m die Zahl 1 oder 2 ist, p 0 ist und der Rest -CH- Y der N-Methyl-hydroazepinyl-, Tropanyl- oder Chinuclidyl-Rest ist.

- 33 -

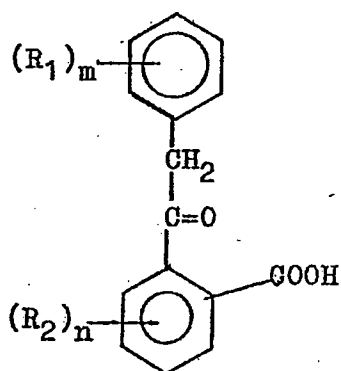
209831/1147

MP0241

- 33 -

2164058

8. Pharmazeutische Präparate gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 das p-Fluor- oder das p-Chloratom, m 1, n und p 0 und der Rest $-\text{CH} \text{---} \text{Y}$ der N-Methyl-perhydroazepinyl-(4)-Rest ist.
9. Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff eine Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 8 enthalten.
10. Pharmazeutische Präparate gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus einer Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 8 und üblichen Träger- und Hilfsstoffen und gegebenenfalls einem oder mehreren anderen, bei Antihistaminika üblichen Wirkstoffen bestehen.
11. Verfahren zur Herstellung der basisch substituierten Benzylphthalazon-Derivate und deren physiologisch unbedenklicher Säureadditionssalze gemäß Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man
- A) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



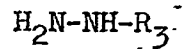
II

oder ein reaktionsfähiges Derivat derselben, worin R_1 , R_2 , m und n die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, mit einem Hydrazin der allgemeinen Formel III

-34-

- 34 -

2164058

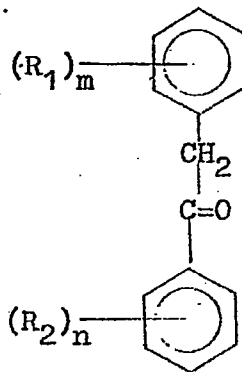


III

worin R_3 Wasserstoff oder der Rest $-(\text{X})_p-\text{CH}-\text{Y}$ ist,
 worin X, p und Y die gleiche Bedeutung wie in Formel I
 haben,

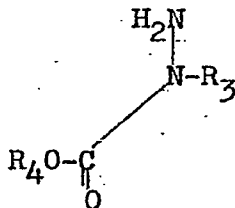
oder

B) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



IV

worin R_1 , R_2 , m und n die gleiche Bedeutung wie in
 Formel I haben, mit einer Verbindung der allgemeinen
 Formel V



V

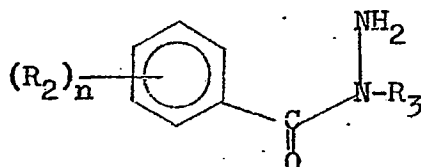
worin R_3 die gleiche Bedeutung wie in Formel III hat
 und R_4 einen Niederalkylrest bedeutet,
 oder

- 35 -

2164058

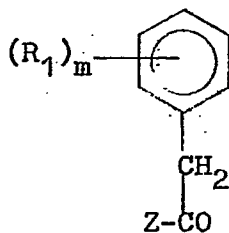
- 35 -

C) eine Verbindung der allgemeinen Formel VI



VI

worin R_2 und n die gleiche Bedeutung wie in Formel I und R_3 die gleiche Bedeutung wie in Formel III haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



VII

worin R_1 und m die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben und Z ein Halogenatom oder eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe ist,

oder

D) eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin das Stickstoffatom des basischen Restes -CH- Y mit Wasserstoff substituiert ist, mit einem Alkylierungsmittel umgesetzt

oder

- 36 -

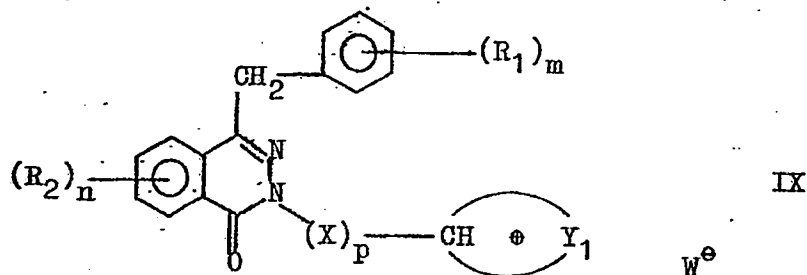
209831/1147

MP0244

- 36 -

2164058

E) eine Verbindung der allgemeinen Formel IX



worin R_1 , R_2 , m , n , X und p die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, $-\text{CH}-\text{Y}_1$ der Rest $-\text{CH}-\text{Y}$ ist, der mindestens eine ungesättigte Doppelbindung und ein Stickstoff-Kation im Ring aufweist, und W^e ein Anion darstellt, hydriert und erhaltene Benzyl-phthalazon-Derivate, in denen R_3 Wasserstoff ist, mit einer Verbindung der Formel VIII



VIII

worin Q ein Atom oder eine Atomgruppe ist, das bzw. die unter Mitnahme ihres Elektronenpaares bei der Substitution des Amid-Stickstoffatoms austritt, wie beispielsweise ein Halogenatom oder eine Sulfonsäureestergruppe, und R_3 der Rest $-(X)_p-\text{CH}-\text{Y}$ ist, worin X , p und Y die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, umgesetzt, und die erhaltenen Benzyl-phthalazon-Derivate gegebenenfalls mit Säuren in die physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze oder erhaltene Salze dieser Benzyl-phthalazon-Derivate in die freien Basen überführt.

209831/1147

MP0245

⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3530793 A1**

⑤ Int. Cl. 4:
C07D 403/04
A 61 K 31/50
A 61 K 31/55

⑳ Aktenzeichen: P 35 30 793.5
㉑ Anmeldetag: 29. 8. 85
㉒ Offenlegungstag: 27. 3. 86

DE 3530793 A1

DE 3530793 A1

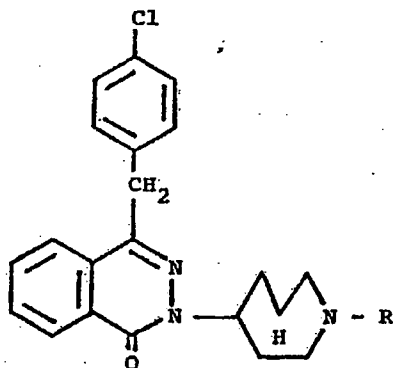
③① Innere Priorität: ③② ③③ ③④
14.09.84 DE 34 33 776.8

⑦① Anmelder:
ASTA-Werke AG Chemische Fabrik, 4800 Bielefeld,
DE

⑦② Erfinder:
Engel, Jürgen, Dr., 8755 Alzenau, DE; Scheffler,
Gerhard, Dr., 6450 Hanau, DE

⑥④ Substituierte Benzylphthalazinon-Derivate

Verbindungen der Formel



worin R ein Benzylrest, ein Phenylethylrest, ein Methoxyethylrest oder ein Allylrest ist mit antiallergischer Wirkung.

DE 3530793 A1

MP0246

84 180 PH
27.08.1985
3530793

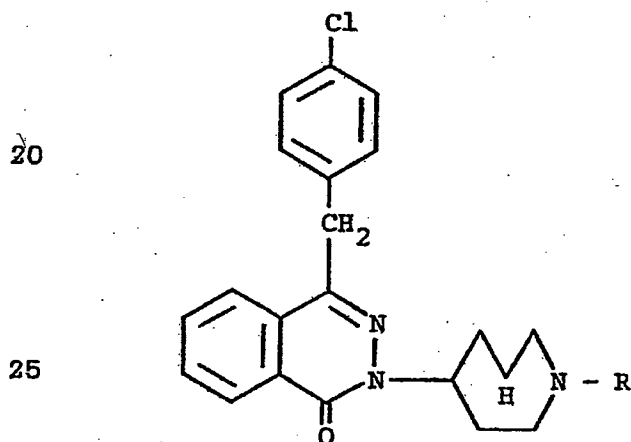
1 ASTA-Werke Aktiengesellschaft, Chemische Fabrik
Artur-Ladebeck-Straße 128-152, 4800 Bielefeld 14

5 Substituierte Benzylphthalazinon-Derivate

10 Patentansprüche:

1. Substituierte Benzylphthalazinon-Derivate der
Formel

15



30 worin R ein Benzylrest, ein Phenylethylrest, ein
Methoxyethylrest oder ein Allylrest ist und deren
physiologisch unbedenkliche Säureadditionssalze.

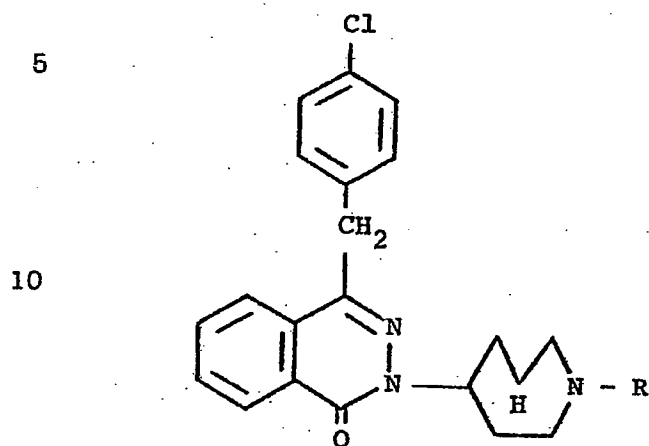
35

MP0247

- 2 -

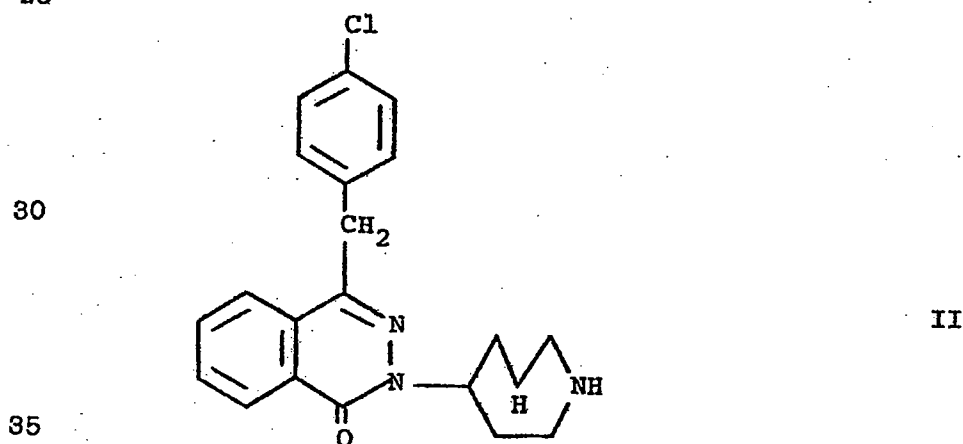
3530793

- 1 2. Verfahren zur Herstellung von substituerten
Benzylphthalazinon-Derivaten der Formel



20 worin R ein Benzylrest, ein Phenylethylrest, ein
Methoxyethylrest oder ein Allylrest ist und
deren physiologisch unbedenklichen Säureadditions-
salze,
dadurch gekennzeichnet,
daß man

25 a) eine Verbindung der Formel



MP0248

- 3 -

3530793

1 mit einer Verbindung der Formel

RX

III

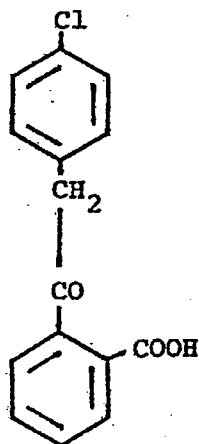
5

umsetzt, wobei R die Bedeutungen wie in
Formel I hat und X eine durch eine starke
anorganische oder organische Säure ver-
esterte Hydroxygruppe ist oder

10

b) eine Verbindung der Formel

15

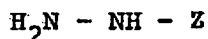


IV

20

25

oder ein reaktionsfähiges Derivat derselben
mit einem Hydrazin der allgemeinen Formel



V

30

worin Z Wasserstoff oder der Rest

35



...

MP0249

- 4 -

3530793

1 ist und R die Bedeutungen wie in Formel I
 hat, umgesetzt, und in den Fällen, wo Z Wasser-
 stoff ist die erhaltenen Benzyl-phthalazinon-
 5 Derivate anschließend mit einer Verbindung
 der Formel

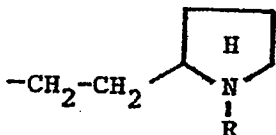
Y - Q

VI

umsetzt, wobei Y ein Halogenatom oder eine
 10 Sulfonsäureestergruppe ist und Q entweder
 den Rest



15 oder den Rest



20

darstellt und R jeweils die bereits ange-
 gegebenen Bedeutungen hat,

und gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen
 25 in ihre Säureadditionssalze überführt.

3. Verbindungen der Formel I zur Anwendung als
 therapeutische Wirkstoffe.

30

4. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der all-
 gemeinen Formel I neben üblichen Träger- und/oder
 Verdünnungs- beziehungsweise Hilfsstoffen.

35

...

MP0250

- 5 -

3530793

1 5. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels,
dadurch gekennzeichnet,
daß eine Verbindung der allgemeinen Formel I
mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen
5 und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise
sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zu-
bereitungen verarbeitet beziehungsweise in
eine therapeutisch anwendbare Form gebracht
wird.

10

6. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen
Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln.

15

...

20

25

30

35

MP0251

- 38 -
6

3530793

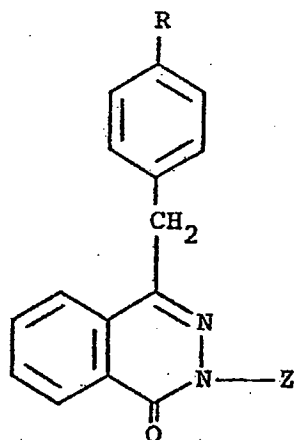
- 1 ASTA-Werke Aktiengesellschaft, Chemische Fabrik
Artur-Ladebeck-Straße 128-152, 4800 Bielefeld 14

5 Substituierte Benzylphthalazinon-Derivate

- 10 Gegenstand der deutschen Patentschrift 21 64 058 sind
basisch substituierte 4-Benzyl-1-(2H)-phthalazinon-
Derivate der folgenden Formel

15

20



25

- 30 worin R ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine
Trifluormethylgruppe oder eine niedere Alkyl- oder
Alkoxygruppe und Z einen 4-Perhydroazepinyl-,
N-Methyl-4-perhydroazepinyl-, 3-Chinuclidyl-, 3-
Tropanyl-, 3-Nortropanyl-, N-Methyl-3-pyrrolidinyl-
oder N-Methyl-2-pyrrolidinyl-methyl-Rest bedeutet,
sowie die physiologisch unbedenklichen Säureadditions-
salze hiervon.

35

Diese Verbindungen besitzen eine Antihistamin-Wirkung.

...

MP0252

3530793

- 7 -

- 1 Die Erfindung betrifft die durch die Patentansprüche
definierten Gegenstände.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind antiallergisch
5 und asthmaprophylaktisch wirksam, jedoch erheblich
stärker und besser als die vorbekannten Verbindungen
der deutschen Patentschrift 21 64 058. Darüberhinaus
besitzen sie im Gegensatz zu dem bekannten Arzneimittel-
wirkstoff AZELASTIN (Verbindung gemäß Beispiel 5 der
10 deutschen Patentschrift 21 64 058) keinen, beziehungs-
weise einen erheblich geringeren bitteren Geschmack,
so daß sie ohne weiteres beispielsweise auch als Aerosol
appliziert werden können.

15

20

25

30

35

MP0253

1 Zu dem Verfahren a)

Das Verfahren kann ohne zusätzliches Lösungsmittel
oder in einem geeigneten Lösungs- oder Dispergiermittel
5 durchgeführt werden. Als Lösungs- oder Dispergiermittel
kommen zum Beispiel in Betracht: Aromatische Kohlen-
wasserstoffe wie zum Beispiel Benzol, Mesitylen, Toluol,
Xylol; Pyridin; niedere aliphatische Ketone wie zum Bei-
spiel Aceton, Methyläthylketon; halogenierte Kohlenwasser-
10 stoffe wie zum Beispiel Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Tetra-
chlorkohlenstoff, Chlorbenzol, Methylenchlorid; Ether
wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, Dioxan, Diisopropyl-
ether; Sulfoxyde wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid;
tertiäre Säureamide wie zum Beispiel Dimethylformamid,
15 Dimethylacetamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid,
Tetramethylharnstoff, N-Methylpyrrolidon; niedere
Alkohole wie zum Beispiel Methanol, Äthanol, Isopropanol,
Amylalkohol, Butanol, tert.-Butanol sowie Mischungen
der genannten Mittel. Die Reaktion wird beispielsweise
20 bei Temperaturen zwischen 20° bis 200° C, vorzugsweise
40 bis 160° C oder auch 50 bis 120° C durchgeführt.
Wird ein Lösungs- beziehungsweise Dispersionsmittel ver-
wendet, arbeitet man häufig bei der Rückflußtemperatur
dieses Mittels. Die Reaktion läuft häufig bereits auch
25 schon bei Raumtemperatur ab, beziehungsweise bei einer
Temperatur zwischen 40 bis 120° C.

Die Umsetzung wird vorteilhaft in Gegenwart von säure-
bindenden Mitteln wie Alkalicarbonaten, Pottasche,
30 Soda, Alkaliacetaten, Alkalihydroxyden oder tertiären
Basen (Triethylamin, Pyridin) durchgeführt.

Falls X eine veresterte Hydroxygruppe bedeutet,
dann handelt es sich hierbei um reaktionsfähige Ester.
35 Ein reaktionsfähiger Ester ist dabei zum Beispiel der-
jenige einer starken organischen oder anorganischen

...

1 Säure, wie vor allem einer Halogenwasserstoffsäure,
zum Beispiel der Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoff-
säure, oder einer Sulfonsäure, wie einer Aryl- oder
C₁-C₆-Alkylsulfonsäure, zum Beispiel von niederen
5 Alkylbenzolsulfonsäuren (p-Toluolsulfonsäure). Als
Lösungsmittel kommen insbesondere Mittel wie Dioxan/
Wasser, Dimethylformamid/Wasser oder niedere gesättigte
aliphatische Alkohole in Frage.

10 Nicht bekannte Ausgangsstoffe der Formel III können
zum Beispiel analog Houben-Weyl, Methoden der Organischen
Chemie, Band 5/3 (1962), Seite 503 ff., Band 6/2 (1963),
Seite 475 ff. oder Band 9 (1955), Seite 426 erhalten
werden.

15

...

20

25

30

35

- 10 -

3530793

1 Zu dem Verfahren b)

Als reaktionsfähige Derivate der Carbonsäure der
allgemeinen Formel IV kommen insbesondere die
5 Säurehalogenide (-chloride, -bromide, -jodide), -ester
(insbesondere mit C₁-C₆-Alkanolen) und -anhydride
(beispielsweise p-Chlor-benzyliden-phthalid) in Frage.
Die Umsetzung wird in An- oder Abwesenheit der üblichen
Lösungs- und Hilfsmittel bei Temperaturen zwischen 40
10 und 200° C und in weitem pH-Bereich von Saurem bis zum
Alkalischen durchgeführt.
Als Lösungsmittel eignen sich zum Beispiel Wasser,
aromatische Kohlenwasserstoffe wie zum Beispiel Benzol,
Mesitylen, Toluol, Xylol; halogenierte Kohlenwasserstoffe
15 wie zum Beispiel Chloroform, 1,2-Dichlorethan, Tetra-
chlorkohlenstoff, Chlorbenzol, Methylenchlorid; Ether
wie zum Beispiel Tetrahydrofuran, Dioxan, Diisopropyl-
ether; Sulfoxyde wie zum Beispiel Dimethylsulfoxid;
tertiäre Säureamide wie zum Beispiel Dimethylformamid,
20 Dimethylacetamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid,
Tetramethylharnstoff, N-Methylpyrrolidon; niedere
Alkohole wie zum Beispiel Methanol, Äthanol, Iso-
propanol, Amylalkohol, Butanol, tert.-Butanol und
Mischungen der genannten Mittel sowie auch tertiäre
25 Amine, zum Beispiel Pyridin. Als Hilfsmittel können in
Frage kommen Basen, Säuren und für diese Reaktionen
übliche Kondensationsmittel.

Für die Umsetzung von solchen Benzyl-phthalazinon-
30 Derivaten, die erhalten werden, wenn Z der Formel V
Wasserstoff ist, mit einer Verbindung Y - Q, kommen
ebenfalls die oben angegebenen Lösungsmittel sowie der
oben angegebene Temperaturbereich in Frage.

35

...

MP0256

- 11 -

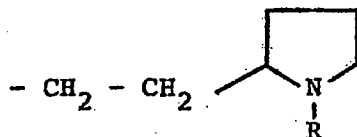
3530793

1 Insbesondere kommen als Lösungsmittel tertiäre Säure-
amide (zum Beispiel Dimethylformamid), aromatische
Kohlenwasserstoffe (zum Beispiel Toluol) oder auch
Wasser in Frage, wobei häufig in Gegenwart basischer
5 Stoffe (zum Beispiel Alkalihydroxiden) gearbeitet wird.
Vorzugsweise wird bei Temperaturen zwischen 80 - 200° C,
insbesondere 80 - 150° C gearbeitet.

Falls Y der Formel VI ein Halogenatom bedeutet, handelt
es sich um Chlor, Brom oder Jod. Falls Y der Formel VI
eine Sulfonsäureestergruppe darstellt, handelt es sich
10 beispielsweise um einen C₁-C₆-Alkylsulfonsäurerest
(zum Beispiel CH₃-SO₂-O-) oder einen Arylsulfonsäure-
rest, wie zum Beispiel den Rest einer C₁-C₄-Alkylbenzol-
sulfonsäure (zum Beispiel p-Toluolsulfonyloxyrest).

Die Benzyl-phthalazinon-Ausgangsverbindung (Verbindung
15 der Formel I, wo sich an dem Säureamid-Stickstoffatom
anstelle des Siebenrings mit dem Substituenten R ein
Wasserstoffatom befindet) wird beispielsweise auch in
Form ihres Alkalisalzes (Na, K) eingesetzt. Derartige
Alkalisalze können beispielsweise in üblicher Weise
20 aus dem entsprechenden Phthalazinon und dem Alkali-
metall in alkoholischer Lösung (zum Beispiel Ethanol)
oder einem anderen hierfür üblichen Mittel zwischen
60 und 100° C erhalten werden. Die bei der Umsetzung
mit Verbindungen der Formel VI erhaltenen Endprodukte
25 stellen gegebenenfalls jeweils Gemische dar aus Ver-
bindungen der Formel I (mit dem 7-Ring) und den ent-
sprechenden Verbindungen, die anstelle des 7-Ringes
den Rest

30



35

enthalten (Cycloammonium-Umlagerung unter Änderung der
Ringgröße). Die Isolierung der Zielverbindung I und

...

MP0257

- 1 von der 5-Ring-Verbindung kann beispielsweise in
üblicher Weise durch fraktionierte Kristallisation
erfolgen.
- 5 Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffen
erhält man die Endstoffe der Formel I in freier Form
oder in Form ihrer Salze. Die Salze der Endstoffe
können in an sich bekannter Weise, beispielsweise mit
Alkali oder Ionenaustauschern, wieder in die Basen über-
10 geführt werden. Von den letzteren lassen sich durch Um-
setzung mit organischen oder anorganischen Säuren, ins-
besondere solchen, die zur Bildung von therapeutisch ver-
wendbaren Salzen geeignet sind, Salze gewinnen.
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I
enthalten ein asymmetrisches Kohlenstoffatom
(C-Atom des 7-Ringes, welches mit dem Säureamid-Stick-
stoffatom des Phthalazinons verbunden ist) und werden
daher in der Regel als Racemate erhalten. Solche Racemate
20 können in an sich bekannter Weise beispielsweise durch
fraktionierte Kristallisation der Salze von racemischen
Verbindungen I mit optisch aktiven Säuren oder auch
durch chromatographische Racemattrennung (siehe bei-
spielsweise Angewandte Chemie 92/1 (1980) Seite 14)
25 in die optisch aktiven Isomeren gespalten werden. Es
ist aber auch möglich, von vornherein eine optisch
aktive Ausgangssubstanz einzusetzen, wobei dann als
Endprodukte eine entsprechende optisch aktive Form
erhalten wird.
- 30 Die vorliegende Erfindung umfasst also die Racemate sowie
die entsprechenden optisch aktiven rechts- und links-
drehenden Formen.
- 35 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Herstellung
pharmazeutischer Zusammensetzungen beziehungsweise
Zubereitungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammen-

...

- 13 -

3530793

1 setzungen beziehungsweise Arzneimittel enthalten als
Wirkstoff einen oder mehrere der erfindungsgemäßen
Verbindungen, gegebenenfalls in Mischung mit anderen
pharmakologisch beziehungsweise pharmazeutisch wirk-
5 samen Stoffen. Die Herstellung der Arzneimittel kann
unter Verwendung der bekannten und üblichen pharma-
zeutischen Trägermittel und Hilfsstoffe erfolgen.

...

10

15

20

25

30

35

MP0259

- 14 -

14

3530793

1 Pharmakologische beziehungsweise pharmazeutische Angaben

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Herstellung
pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen ge-
eignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen bezie-
hungsweise Arzneimittel enthalten als Wirkstoff einen
oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen, gege-
benenfalls in Mischung mit anderen pharmakologisch be-
ziehungsweise pharmazeutisch wirksamen Stoffen. Die
Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise,
wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfs-
stoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungs-
mittel verwendet werden können.

Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Bei-
spiel solche Stoffe in Frage, die in folgenden Litera-
turstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und
angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben
sind: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie,
Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical
Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 u. ff.,
H.v.Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und
angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, 1961,
Seite 72 u. ff.; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfs-
stoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete
Cantor KG. Aulendorf in Württemberg 1981.

Beispiele hierfür sind Gelatine, natürliche Zucker wie
Rohrzucker oder Milchezucker, Lecithin, Pektin, Stärke
(zum Beispiel Maisstärke), Cyclodextrine und Cyclodextrin-
derivate, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Gummi arabicum,
Alginsäure, Tylose, Talkum, Lycopodium, Kieselsäure
(zum Beispiel kolloidale), Cellulose, Cellulosederivate
(zum Beispiel Celluloseether, bei denen die Cellulose-
Hydroxygruppen teilweise mit niederen gesättigten ali-
phatischen Alkoholen und/oder niederen gesättigten
aliphatischen Oxyalkoholen verethert sind, zum Beispiel

...

MP0260

3530793

1 Methyloxypropylcellulose, Methylcellulose, Hydroxy-
propylmethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat),
Stearate, Magnesium- und Calciumsalze von Fettsäuren mit
12 bis 22 C-Atomen, insbesondere der gesättigten (zum Bei-
5 spiel Stearate), Emulgatoren, Öle und Fette, insbesondere
pflanzliche (zum Beispiel Erdnussöl, Rhizinusöl, Olivenöl,
Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl, Weizenkeimöl, Sonnenblumen-
samenöl, Kabeljau-Leberöl, Mono-, Di- und Triglyceride von
gesättigten Fettsäuren $C_{12}H_{24}O_2$ bis $C_{18}H_{36}O_2$ und deren
10 Gemische), pharmazeutisch verträgliche ein- oder mehr-
wertige Alkohole und Polyglykole wie Polyethylenglykole
sowie Derivate hiervon, Ester von aliphatischen ge-
sättigten oder ungesättigten Fettsäuren (2 bis 22 C-
Atome, insbesondere 10 bis 18 C-Atome) mit einwertigen
15 aliphatischen Alkoholen (1 bis 20 C-Atome) oder mehr-
wertigen Alkoholen wie Glykolen, Glycerin, Diethyl-
englykol, Pentaerythrit, Sorbit, Mannit und so weiter,
die gegebenenfalls auch verethert sein können, Ester der
Zitronensäure mit primären Alkoholen und Essigsäure, Benzyl-
20 benzoat, Dioxolane, Glyzerinformale, Tetrahydrofurfuryl-
alkohol, Polyglykolether mit C_1 - C_{12} -Alkoholen, Dimethyl-
acetamid, Lactamide, Lactate, Ethylcarbonate, Silicone
(insbesondere mittelviskose Polydimethylsiloxane),
Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Calciumphosphat,
25 Natriumphosphat, Magnesiumcarbonat und ähnliche.

Als weitere Hilfsstoffe kommen auch Stoffe in Frage, die
den Zerfall bewirken (sogenannte Sprengmittel) wie:
quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Natriumcarboxymethyl-
30 stärke, Natriumcarboxymethylcellulose oder mikrokristalline
Cellulose. Ebenfalls können bekannte Hüllstoffe verwendet
werden wie zum Beispiel: Polyacrylsäureester, Cellulose-
ether und ähnliche.

35 Zur Herstellung von Lösungen kommen beispielsweise Wasser
oder physiologisch verträgliche organische Lösungsmittel

...

MP0261

1 in Frage, wie zum Beispiel Ethanol, 1,2-Propylenglykol,
Polyglykole und deren Derivate, Dimethylsulfoxyd, Fett-
alkohole, Triglyceride, Partialester des Glycerins,
Paraffine und ähnliche. Für injizierbare Lösungen oder
5 Suspensionen kommen zum Beispiel nicht-toxische
parenteral verträgliche Verdünnungsmittel oder Lösungs-
mittel in Frage, wie zum Beispiel: Wasser, 1,3-Butandiol,
Ethanol, 1,2-Propylenglykol, Polyglykole in Mischung mit
Wasser, Ringer's Lösung, isotonische Kochsalzlösung
10 oder auch gehärtete Öle einschließlich synthetischer
Mono- oder Diglyceride oder Fettsäuren wie Oleinsäure.

Bei der Herstellung der Zubereitungen können bekannte
und übliche Lösungsvermittler, beziehungsweise Emul-
gatoren, verwendet werden. Als Lösungsvermittler und
15 Emulgatoren kommen beispielsweise in Frage: Poly-
vinylpyrrolidon, Sorbitanfettsäureester wie Sorbitan-
trioleat, Phosphatide, wie Lecithin, Acacia, Traganth,
polyoxyethyliertes Sorbitanmonooleat und andere ethoxy-
lierte Fettsäureester des Sorbitan, polyoxyethylierte
20 Fette, polyoxyethylierte Oleotriglyceride, linolisierte
Oleotriglyceride, Polyethylenoxyd-Kondensationsprodukte
von Fettalkoholen, Alkylphenolen oder Fettsäuren oder
auch 1-Methyl-3-(2-hydroxyethyl)-imidazolidon-(2). Poly-
oxyethyliert bedeutet hierbei, daß die betreffenden
25 Stoffe Polyoxyethylenketten enthalten, deren Polymeri-
sationsgrad im allgemeinen zwischen 2 bis 40 und ins-
besondere zwischen 10 bis 20 liegt.

Solche polyoxyethylierten Stoffe können beispielsweise
30 durch Umsetzung von hydroxylgruppenhaltigen Verbindungen
(beispielsweise Mono- oder Diglyceride oder ungesättigte
Verbindungen wie zum Beispiel solchen die Ölsäurereste
enthalten) mit Ethylenoxyd erhalten werden (zum Beispiel
40 Mol Ethylenoxyd pro Mol Glycerid).

35 Beispiele für Oleotriglyceride sind Olivenöl, Erdnussöl,
Rhizinusöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl.

Siehe auch Dr. H.P. Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für
Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" 1971, S. 191-195.

...

1 Darüberhinaus ist der Zusatz von Konservierungsmitteln,
2 Stabilisatoren, Puffersubstanzen, zum Beispiel Calcium-
3 hydrogenphosphat, kolloidales Aluminiumhydroxyd, Ge-
4 schmackskorrigentien, Süßmitteln, Farbstoffen, Anti-
5 oxydantien und Komplexbildnern (zum Beispiel Ethylen-
6 diaminotetraessigsäure) und dergleichen möglich.
7 Gegebenenfalls ist zur Stabilisierung des Wirkstoff-
8 moleküls mit physiologisch verträglichen Säuren oder
9 Puffern auf einen pH-Bereich von ca. 3 bis 7 einzu-
10 stellen. Im allgemeinen wird ein möglichst neutraler
11 bis schwach saurer (bis pH 5) pH-Wert bevorzugt.

12 Als Antioxydantien kommen beispielsweise Natriummetabi-
13 sulfid, Ascorbinsäure, Gallussäure, Gallussäure-alkyl-
14 ester, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajarettsäure,
15 Tocopherole sowie Tocopherole + Synergisten (Stoffe
16 die Schwermetalle durch Komplexbildung binden, bei-
17 spielsweise Lecithin, Ascorbinsäure, Phosphorsäure) zur
18 Anwendung. Der Zusatz der Synergisten steigert die anti-
19 oxygene Wirkung der Tocopherole erheblich.

20 Als Konservierungsmittel kommen beispielsweise Sorbin-
21 säure, p-Hydroxybenzoesäureester (zum Beispiel Nieder-
22 alkylester), Benzoessäure, Natriumbenzoat, Trichloriso-
23 butylalkohol, Phenol, Kresol, Benzethoniumchlorid und
24 Formalinderivate in Betracht.

25 Die pharmazeutische und galenische Handhabung der er-
26 findungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach den üblichen
27 Standardmethoden. Beispielsweise werden Wirkstoff(e) und
28 Hilfs- beziehungsweise Trägerstoffe durch Rühren oder
29 Homogenisieren (zum Beispiel mittels üblicher Mischgeräte)
30 gut vermischt, wobei im allgemeinen bei Temperaturen
31 zwischen 20 und 80° C, vorzugsweise 20 bis 50° C, ins-
32 besondere bei Raumtemperatur gearbeitet wird. Im übrigen
33 wird auf das folgende Standardwerk verwiesen: Sucker,
34 Fuchs, Speiser, Pharmazeutische Technologie, Thieme-
35 Verlag Stuttgart, 1978.

...

- 18 -

3530793

1 Die Applikation der Wirkstoffe beziehungsweise der
Arzneimittel kann auf die Haut oder Schleimhaut oder in
das Körperinnere erfolgen, beispielsweise oral, enteral,
pulmonal, rectal, nasal, vaginal, lingual, intravenös,
5 intraarteriell, intrakardial, intramuskulär, intra-
peritoneal, intracutan, subcutan.

Bei den parenteralen Zubereitungsformen handelt es sich
insbesondere um sterile beziehungsweise sterilisierte
Erzeugnisse.

10 Insbesondere ist auch der Zusatz anderer Arzneimittel-
wirkstoffe möglich beziehungsweise günstig.

....

15

20

25

30

35

MP0264

3530793

- 1 Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen bei der
allergischen und nichtallergischen Histamin-Freisetzung
an Kaninchen-Leukozyten und Rattenperitonealmastzellen
eine gute antiallergische und antihistaminische Wirkung.
- 5 Die nichtallergische Histamin-Freisetzung wird durch
einen Stoff ausgelöst, welcher die Calcium-Kanäle in
den Mastzellenmembranen oder Leukozytenmembranen auf-
macht und dadurch eine Ausschüttung von Histamin be-
wirkt (zum Beispiel Ca-Ionophor A 23187).
- 10 Beispielsweise wird bei obengenannter Versuchsmethode
bei einer Dosis von 0,3 mg/kg Körpergewicht bei Meer-
schweinchen eine 50 %ige Hemmung des Asthmaanfalls
erhalten.
Diese antiallergische Wirkung ist mit der Wirkung des
- 15 bekannten Arzneimittels "Azelastine" vergleichbar.
Die niedrigste, bereits wirksame Dosis in dem oben-
angegebenen Tierversuch ist beispielsweise

- 0,03 mg/kg oral
20 0,01 mg/kg intravenös.

Als allgemeiner Dosisbereich für die Wirkung (Tier-
versuch wie oben) kommt beispielsweise in Frage:

- 25 0,3 - 3,0 mg/kg oral
0,1 - 1,0 mg/kg intravenös.

- Indikationen, für die die erfindungsgemäßen Ver-
bindungen in Betracht kommen können: allergisches
30 Asthma, allergische Rhinitis.

Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten im all-
gemeinen zwischen 0,1 bis 10, vorzugsweise bis 5 mg
der erfindungsgemäßen aktiven Komponenten.

- 20 -

3530793

- 1 Die Verabreichung kann beispielsweise in Form von Tablet-
ten, Kapseln, Pillen, Dragees, Zäpfchen, Salben, Gelees,
Cremes, Puder, Stäubepulver, Aerosolen oder in flüssiger
Form erfolgen, Als flüssige Anwendungsformen kommen zum
5 Beispiel in Frage: Ölige oder alkoholische beziehungs-
weise wässrige Lösungen sowie Suspensionen und Emulsionen.
Bevorzugte Anwendungsformen sind Tabletten, die zwischen
0,5 und 5 mg oder Lösungen, die zwischen 0,1 bis 3 %
an aktiver Substanz enthalten.

10

Die Einzeldosis der erfindungsgemäßen aktiven Komponen-
ten kann beispielsweise liegen:

- 15 a) bei oralen Arzneiformen zwischen 0,5 - 5 mg,
vorzugsweise 2 mg,
- b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intra-
venös, intramuskulär) zwischen 0,1 - 1 mg,
vorzugsweise 0,5 mg,
- 20 c) bei Arzneiformen zur Inhalation (Lösungen oder
Aerosole) zwischen 0,5 und 2 mg,
- 25 d) bei Arzneiformen zur lokalen Applikation auf die
Haut und Schleimhäute (zum Beispiel in Form von
Lösungen, Lotionen, Emulsionen, Salben und so
weiter) zwischen 1 und 5 mg, vorzugsweise 2 mg.

30

- (Die Dosen sind jeweils bezogen auf die freie Base) -

Beispielsweise können 3 mal täglich 1 bis 2 Tabletten
mit einem Gehalt von 0,5 bis 5 mg wirksamer Substanz
oder zum Beispiel bei intravenöser Injektion 1 bis 2 mal
täglich eine Ampulle von 1 bis 2 ml Inhalt mit 0,5 bis
35 5 mg Substanz empfohlen werden. Die maximale tägliche

...

MP0266

3530793

1 Dosis bei oraler Verabreichung soll nicht über 10 mg
liegen.

5 Für die Behandlung von Hunden und Katzen liegt die
orale Einzeldosis im allgemeinen zwischen ungefähr 0,5
und 5,0 mg/kg Körpergewicht; die parenterale Dosis un-
gefähr zwischen 0,3 und 3,0 mg/kg Körpergewicht.

10 Für die Behandlung von Pferden und Vieh liegt die orale
Einzeldosis im allgemeinen zwischen ungefähr 0,5 und 5,0
mg/kg; die parenterale Einzeldosis ungefähr zwischen
0,3 und 3,0 mg/kg Körpergewicht.

15 Die akute Toxizität der erfindungsgemäßen Verbindungen
an der Maus (ausgedrückt durch die LD 50 mg/kg; Methode
nach Miller und Tainter: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.
57 (1944) 261) liegt beispielsweise bei oraler Appli-
kation oberhalb 200 mg/kg.

20 Die Arzneimittel können in der Humanmedizin, der Veteri-
närmedizin sowie in der Landwirtschaft allein oder im
Gemisch mit anderen pharmakologisch aktiven Stoffen ver-
wendet werden.

25

30

35

MP0267

3530793

- 22 -

1 Beispiel 1

4-(4-Chlorbenzyl)-2-(hexahydro-1-benzyl-azepin-4-yl)-1-
5 (2H)-phthalazinon

(Formel I, R = Benzyl)

10

Zu einer auf 50° C erwärmten Mischung von 6 g (0,013 mol)
4-(4-Chlorbenzyl)-2-(hexahydro-azepin-4-yl)-1-(2H)-
phthalazinon x HBr in 60 ml Dioxan werden 3,2 g
(0,031 mol = 4,4 ml) Triethylamin und anschließend
15 1,7 g (0,013 mol = 1,5 ml) Benzylchlorid unter Rühren
zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktions-
gemisch 5 Stunden bei 90° C gerührt. Nach dem Abkühlen
werden die ausgefallenen Ammoniumsalze abgesaugt. Die
Reaktionslösung wird daraufhin im Vakuum zur Trockene
20 eingeengt. Der Rückstand wird zweimal aus Isopropanol
umkristallisiert: Kristalle vom F. 140 - 141° C.
Ausbeute: 3,1 g (51 %).

25

Die Ausgangssubstanz wird zum Beispiel wie folgt er-
halten:
60 g (0,157 mol) 4-(p-Chlorbenzyl)-2-(hexahydro-1-methyl-
azepin-4-yl)-1-(2H)-phthalazinon werden unter Erwärmung
auf 95° C in 600 ml trockenem Toluol gelöst. Anschließend
werden 51,1 g (0,471 mol = 45 ml) Chlorameisensäureethyl-
30 ester in 45 ml Toluol unter Rühren zugetropft. Die Mischung
wird 5 Stunden bei 95° C gerührt. Nach dem Abkühlen auf
Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch von Unlöslichem
abgesaugt und am Rotationsverdampfer eingeengt. Es ver-
bleibt ein öliger Rückstand, der mit wenig Ether ver-
35 rieben als weißes kristallines Produkt anfällt und

...

MP0268

- 23 -

3530793

1 bei 103 bis 105° C schmilzt. (Ausbeute: 53,4 g (77 %).

53,4 g (0,12 mol) des so erhaltenen 1-Carboxyethyl-
Derivats (Formel I, R = COOC₂H₅) und 114 ml einer
5 40 %igen Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig werden
unter intensivem Rühren 4 Stunden auf 85 - 90° C erhitzt;
bei zunehmender Erwärmung geht die Carboxyethylverbindung
in Lösung. Nach dem Abkühlen wird die Lösung im Vakuum
eingengt. Aus dem erhaltenen zähen, öligen Rückstand
10 erhält man durch Umkristallisation aus Methanol
die Ausgangsverbindung der Formel I, worin R Wasser-
stoff ist, in Form des weißen kristallinen Hydro-
bromids. Man saugt ab, wäscht mehrfach mit Methanol und
trocknet im Vakuum. F. 138 - 140° C. Ausbeute: 51 g
15 (95 %).

Beispiel 2

20

4-(4-Chlorbenzyl)-2-(hexahydro-1-phenethyl-azepin-4-yl)-
1-(2H)-phthalazinon

25

(Formel I, R = Phenylethyl)

Es wird eine auf 50° C erwärmte Lösung von 7 g
30 (0,015 mol) 4-(4-Chlorbenzyl)-2-(hexahydro-azepin-4-yl)-
1-(2H)-phthalazinon x HBr in 60 ml Dioxan vorgelegt.
Anschließend werden 3,8 g (0,037 mol = 5,2 ml) Triethyl-
amin und 2,9 g (0,015 mol) 2-Bromethylbenzol unter
Rühren zugetropft und 9 Stunden bei 90° C gerührt. Nach
35 Abkühlung werden die ausgefallenen Salze abgesaugt und

MP0269

- 24 -

3530793

1 die Lösung am Rotationsverdampfer eingeengt. Der
 braune ölige Rückstand wird zur Reindarstellung über
 eine Kieselgelsäule (Elutionsmittel: Diethylether/Methanol
 = 70:30) chromatographiert. Die gewünschten Fraktionen
 5 werden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum ab-
 destilliert. Der Rückstand wird mit 5 ml Isopropanol/
 HCl und 30 ml Ether versetzt. Das Hydrochlorid fällt
 daraufhin als klebrige Masse aus. Die überstehende
 Lösung wird dekantiert, der verbleibende Rückstand
 10 in wenig Methylethylketon gelöst und Ether bis zur
 schwachen Trübung zugegeben. Das über Nacht bei Raum-
 temperatur auskristallisierte Hydrochlorid wird abge-
 saugt, mit Methylethylketon ausgewaschen und im Vakuum
 getrocknet. F. des Hydrochlorids 173 - 176° C.
 15 Ausbeute: 2,6 g (34 %).

Beispiel 3

20 4-(4-Chlorbenzyl)-2-(hexahydro-1-methoxyethyl-azepin-
 4-yl)-1-(2H)-phthalazinon

(Formel I, R = Methoxyethyl)

25 6 g (0,013 mol) 4-(4-Chlorbenzyl)-2-(hexahydro-azepin-
 4-yl)-1-(2H)-phthalazinon x HBr werden zusammen mit
 3,6 g (0,026 mol) K₂CO₃, 7,4 g (0,078 mol = 7,1 ml)
 2-Chlorethylmethylether und 30 ml Dimethylacetamid
 30 2 1/2 Stunden bei einer Ölbadtemperatur von 120° C
 gerührt. Nachfolgend wird auf Raumtemperatur abgekühlt
 und von Unlöslichem abgesaugt. Die Lösung wird im
 Vakuum eingeengt und das erhaltene bräunliche Öl mittels
 einer Kieselgelsäule (Elutionsmittel: CH₂Cl₂/CH₃OH =
 35 90:10) chromatographiert. Die gewünschten Fraktionen
 werden vereinigt und das Solvens am Rotationsverdampfer

MP0270

3530793

1 abdestilliert. Der ölige Rückstand wird mit Isopropanol/
HCl sauer gestellt. Durch Zugabe von Ether wird das
Hydrochlorid als klebrige Masse ausgefällt. Nach dem
Abdekantieren der überstehenden Lösung wird der Rück-
5 stand in der Siedehitze mit Methylethylketon verrieben,
wobei das gewünschte Hydrochlorid als kristallines
Produkt erhalten wird. F. 194 - 197° C. Ausbeute:
1,8 g (28 %).

10

Beispiel 4

15 4-(4-Chlorbenzyl)-2-(hexahydro-1-allyl-azepin-4-yl)-1-
(2H)-phthalazinon

(Formel I, R = Allyl)

20 Zu einer auf 50° C erwärmten Lösung von 6 g (0,013 mol)
4-(4-Chlorbenzyl)-2-(hexahydro-azepin-4-yl)-1-(2H)-
phthalazinon x HBr in 60 ml Dioxan gibt man 3,2 g
(0,0032 mol = 4,4 ml) Triethylamin und anschließend
unter Rühren 1,6 g (0,013 mol = 1,15 ml) Allylbromid.
Nach erfolgter Zugabe wird noch 2 Stunden bei einer
25 Temperatur von 60° C gerührt. Anschließend wird das
Reaktionsgemisch filtriert und das Lösungsmittel im
Vakuum abdestilliert. Der erhaltene ölige Rückstand
wird bei Raumtemperatur in Isopropanol/HCl gelöst und
diese Lösung mit Ether bis zur schwachen Trübung ver-
30 setzt. Über Nacht ist das Hydrochlorid auskristallisiert.
Dieses wird abgesaugt, mit Isopropanol nachgewaschen und
im Trockenschrank getrocknet. F. des Hydrochlorids 123° C.
Ausbeute: 2,7 g (45 %).

35

MP0271

1 Beispiele für galenische Zubereitungen

5 Beispiel 1 (Kapseln)

50 g Wirksubstanz gemäß Beispiel 1 werden mit 350 g
mikrokristalliner Cellulose, 590 g Milchzucker und
10 g Magnesiumstearat gemischt. Die Mischung wird in
10 einer Menge von jeweils 100 mg in Hartgelatine-Steck-
kapseln der Größe 3 gefüllt.

Eine Kapsel enthält 5 mg Wirksubstanz.

15 Beispiel 2 (Tabletten)

50 g Wirksubstanz gemäß Beispiel 1 werden mit 350 g
mikrokristalliner Cellulose, 590 g Milchzucker und
10 g Magnesiumstearat gemischt. Diese Mischung wird zu
bikonvexen Tabletten vom Gewicht 100 mg, einem Durch-
messer von 6 mm und einem Wölbungsradius von 5 mm ge-
20 preßt.

Die Tabletten können anschließend nach üblichen Verfahren
mit einem magensaftpermeablen oder -löslichen Film über-
zogen werden.

25

Beispiel 3 (Ampullen zur Injektion und Inhalation)

10 g Wirksubstanz gemäß Beispiel 1 werden in 400 ml
Ethanol gelöst und die Lösung durch Zugabe von Wasser
30 für Injektionszwecke auf 4 Liter aufgefüllt. Die Lösung
wird durch ein Membranfilter geeigneter Porenweite steril
filtriert. Das Filtrat wird unter aseptischen Bedingungen
zu 2 ml in Ampullen abgefüllt. Die Ampullen werden an-
schließend 20 Minuten lang im gespannten Wasserdampf bei
35 121° C sterilisiert.

Eine Ampulle enthält 5 mg Wirksubstanz in 2 ml Lösung.